

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. C. Korth

Indikation und Ergebnisse der medikamentösen Therapie bei postnatal erworbener Toxoplasmose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Eva Kabelitz
aus Erlangen



Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 3. 1961

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Korth)*

**Indikation und Ergebnisse der medikamentösen Therapie
bei postnatal erworbener Toxoplasmose**

Von E. KABELITZ und H. J. KABELITZ

(Mit 12 Abbildungen)

A. Die Therapie bei experimenteller Toxoplasmose

SABIN und WARREN (104) publizierten bereits 1942 Untersuchungsergebnisse über die therapeutische Wirksamkeit verschiedener Sulfonamide bei experimenteller Toxoplasmose. Die Autoren konnten nachweisen, daß sich die Überlebensdauer mit Toxoplasmen infizierter Mäuse und Ratten nach Sulfonamidbehandlung verlängerte. Gegen die akute Mäusetoxoplasmose erwiesen sich Sulfadiazin, Sulfamethazin, Sulfamerazin und Sulfapyrazin als wirksam, gegen die akute Rattentoxoplasmose dagegen vorwiegend Sulfathiazol. Ähnliche Ergebnisse erzielten 1942 auch BROCCA und PASQUALIN (10). In den darauf folgenden Jahren ist den Sulfonamiden in der experimentellen Toxoplasmoseforschung viel Beachtung geschenkt worden. Die ersten Beobachtungen wurden von anderen Autoren bestätigt und ergänzt (9, 28, 30, 35, 37, 45, 49, 53, 74, 79, 116, 120, 121, 126). 1955 bezeichneten EYLES und COLEMAN das Sulfapyrazin als aktivstes, toxoplasmenhemmendes Sulfonamid (35). GROSS (53) hatte vorher 1951, nach eigenen Untersuchungen die Ansicht geäußert, daß die Sulfone den Sulfonamiden, besonders dem Sulfadiazin, überlegen seien, doch blieben seine Beobachtungen nicht unwidersprochen. EYLES und COLEMAN (37) haben später nachdrücklich die Unterlegenheit der Sulfone gegenüber den Sulfonamiden betont.

Es zeigte sich, daß man nur dann mit therapeutischen Erfolgen, etwa mit einer Verlängerung der Überlebensdauer behandelter Tiere im Vergleich zu unbehandelten, oder sogar mit klinischer Heilung rechnen darf, wenn Sulfonamide unmittelbar im Anschluß an eine experimentelle Infektion mit virulenten Toxoplasmen verabfolgt wurden. Längeres Zuwarten dagegen stellte jeden Therapieerfolg in Frage. So erwies sich die chronische Toxoplasmose, an der vor allem unbehandelte Ratten erkrankten, bislang als therapieresistent (38). Dieser Mißerfolg wird verständlich, wenn man bedenkt, daß jede Form der chronischen Toxoplasmose durch Pseudozystenbildung gekennzeichnet ist. Chemotherapeutika schädigen aber nur frei im Blut und Organgewebe befindliche Toxoplasmen. In Pseudozysten oder Terminalkolonien sind die Parasiten durch die Abkapselung im Gewebe gegen alle bisher untersuchten chemischen Substanzen abgeschirmt. Trotzdem haben sie aber nicht ihre antigenen Eigenschaften verloren (45).

Die Untersuchungen zur Toxoplasmosebehandlung erhielten einen ermutigenden Aufschwung seit Einführung der Pyrimidinabkömmlinge, besonders des englischen

Malariamittels Daraprim (Pyrimethamin) (11, 29, 32, 36, 38, 50, 117). In therapeutisch wirksamer Dosierung erwies sich Daraprim bei Ratten allerdings als Hämopoese-Zellgift. Anämie, Leukopenie und Thrombopenie waren die Folge (138). Es stellte sich aber heraus, daß Sulfonamide und Daraprim synergistisch wirken. Der Effekt beider Drogen potenziert sich, so daß eine Verringerung der täglichen Einzeldosis bei gleichem Erfolg möglich ist (11, 32, 36).

Außer den Sulfonamiden sind fast alle Antibiotika auf ihre gegen Toxoplasmen gerichtete Toxizität geprüft worden. Mit Penicillin und Streptomycin konnten keine Erfolge erzielt werden (27). Aureomycin (Chlortetracycline) dagegen scheint bei der Mäuse- und Rattentoxoplasmose von Nutzen zu sein, wenn es noch am Tage der Infektion appliziert wird (31, 33, 34, 45, 51, 52, 71, 115). Nicht alle Autoren konnten jedoch mit Aureomycin die gleichen Erfahrungen sammeln (116). Nach elektronenoptischen Untersuchungen soll Chlortetracycline bei einem Teil der Toxoplasmen den Nukleinsäurestoffwechsel stören und Mitosen verhindern (56). Mit Terramycin (Oxytetracycline) blieb der Verlauf der Mäusetoxoplasmose unbeeinflusst (31, 51, 52), BOGACZ (13) will allerdings auch hiermit Erfolge bei Ratten und Mäusen gesehen haben. Chloromycetin zeigte bei Mäusen nur geringe oder keine Wirkung (31, 54), bei Ratten ist eine längere Überlebensdauer beobachtet worden (22). Erythromycin und Magnamycin wurden gleichfalls unterschiedlich beurteilt (12, 79). In den letzten Jahren ist auch Spiramycin, ein Extrakt aus *Streptomyces ambofaciens*, geprüft worden (12, 50). Bei hohem Blutspiegel gelang die Ausheilung akuter Toxoplasma-Infektionen bei Mäusen, indes ist beim Menschen vergleichsweise niemals eine derartig hohe Blutkonzentration möglich. Fast alle wirksamen Antibiotika zeigten in Kombination mit Sulfonamiden einen potenzierten Therapieeffekt.

Schließlich sind auch verschiedene Antimonpräparate (z. B. Fuadin, Neostibosan) im Tierexperiment näher untersucht worden. Sie hatten keinen Einfluß auf die Infektionen.

Die experimentelle Forschung hat sich demnach fast ohne Widerspruch für die überlegene Wirksamkeit einer kombinierten Pyrimethamin-Sulfonamidbehandlung ausgesprochen. Alle anderen Versuche, auch jene mit den verschiedensten Antibiotika, entsprachen nicht den in sie anfangs gesetzten Erwartungen.

B. Die Therapie der Toxoplasmose beim Menschen

1. Übersicht über die bisher erzielten Ergebnisse bei postnatal erworbener Toxoplasmose.

Lange wurden die Toxoplasmen den Trypanosomen zugeordnet. Es lag deshalb nahe, therapeutisch bestimmte Pharmaka zu untersuchen, die sich bei verschiedenen durch Protozoen verursachten Erkrankungen bewährt hatten, nämlich Chinin, Atebrin, Germanin und Fuadin. Von wenigen, gänzlich ungesicherten Fällen abgesehen (26), war mit diesen Substanzen kein Einfluß auf die Toxoplasmose zu gewinnen.

Vor etwa 10 Jahren begann man große Hoffnungen auf Aureomycin zu setzen, obwohl die tierexperimentellen Untersuchungen nicht ermutigend gewesen waren. Während der Aureomycinbehandlung beim Menschen hat man Titerenkungen oder sogar negative Reaktionen in den serologischen Antikörpertests gesehen und teilweise auch als Therapieerfolge gepriesen (20, 43, 82, 86, 92, 124, 129). Mit strengen Maß-

stäben, die man jeder Erfolgsbeurteilung der Toxoplasmosebehandlung unbedingt anlegen muß, sind die meisten Untersuchungsergebnisse freilich nicht zu messen. Es ist deshalb verständlich, daß andere Autoren ähnliche serologische Befunde vermißt haben (14, 25, 122). Verwertbare neue Berichte über günstige Erfahrungen mit Aureomycin sind in den letzten Jahren nicht mehr publiziert worden, so daß die Aureomycin-Ära als abgeschlossen gelten kann.

Negativ verliefen alle Behandlungsversuche mit Penicillin, Streptomycin und Terramycin (43). Angebliche Erfolge, z. B. mit Terramycin (96), sind ebensowenig ausreichend begründet wie Erfolgsberichte über Erythromycin, dessen Anwendung bei den verschiedensten Formen der erworbenen Toxoplasmose trotzdem auch heute noch befürwortet wird (78, 81, 101, 105).

Wesentlich bessere Erfahrungen als mit Antibiotika wurden mit Sulfonamiden allein oder in Kombination mit Aureomycin oder Erythromycin gesammelt (2, 43, 44, 93, 101, 103, 107, 124, 136). Bisher kamen hauptsächlich Supronal und Aristamid zur Anwendung. Im deutschen Schrifttum veröffentlichten FRANKE und HORST (1951) den ersten größeren Bericht über 11 erfolgreich mit Supronal behandelte Patienten. Die Kriterien, die damals für die Toxoplasmosediagnose und den Therapieerfolg maßgeblich waren, entsprechen allerdings nicht mehr unseren heutigen Ansichten.

Die günstigen Ergebnisse, die Daraprim im Tierexperiment gezeigt hatte, veranlaßten auch seine Prüfung bei der menschlichen Toxoplasmose (16, 19, 57, 59, 61, 63, 87, 96, 114). Daraprim, ein Folsäureantagonist, verursacht auch beim Menschen in einzelnen Fällen stärkere Schädigungen der Hämopoese mit Anämie, Leukopenie und Thrombopenie (16, 19, 57, 59, 87, 88, 96), weshalb während der Behandlung Blutbildkontrollen erforderlich sind. Es wird auch empfohlen, gleichzeitig Folsäure oder Citrovorum-Faktor zu verabfolgen.

Noch erfolgverheißender als mit Daraprim allein verliefen Therapieversuche mit Daraprim-Sulfonamid-Kombinationen. Man erklärt sich den besseren Effekt mit der schon im Experiment erwiesenen synergistischen und kumulativen Wirkung beider Pharmaka. Die klinischen Behandlungsberichte beim Menschen lauten zumeist günstig (7, 28, 39, 65, 66, 69, 70, 72, 84, 97, 102, 114, 132, 137), wenn man auch nicht verkennen darf, daß die Beurteilung unter recht verschiedenen Gesichtspunkten erfolgt. Manche Menschen sprechen nicht an (5, 122). Die verwertbaren positiven Befunde beziehen sich zum großen Teil auf Beobachtungen bei infizierten Mitarbeitern in Toxoplasmoselaboratorien. Hier ist der Infektionstermin gewöhnlich bekannt (72, 97, 132), und die therapeutischen Maßnahmen unterliegen einer genauen Kontrolle. In den meisten Fällen handelte es sich um periphere Lymphdrüsenkrankungen mit und ohne weiteren Organbefall.

Neben Daraprim und Sulfonamiden geben manche Autoren bei der Augentoxoplasmose gleichzeitig Kortikosteroide (5, 8, 39, 125). Frische Entzündungsherde sollen sich dadurch schneller und nachhaltiger beeinflussen lassen.

Die Beurteilung des Therapieerfolges bei der menschlichen Toxoplasmose sieht sich ungleich größeren Schwierigkeiten gegenüber als im Tierexperiment. Der Infektionstermin ist, von den schon genannten wenigen Ausnahmen abgesehen, meistens zweifelhaft oder völlig unbekannt. Eine bestimmte klinische Symptomatologie, die für eine frische Toxoplasma-Infektion charakteristisch wäre, kennen wir bislang nur

bei der lymphadenitischen Verlaufsform. Die primäre Abdominaltoxoplasmose mit interstitieller an- oder subikterischer Hepatitis und Mesenterialdrüenschwellungen kommt nach unserem Dafürhalten neben der primär peripheren Lymphadenitis ebenfalls häufig vor (64), ist aber nicht einfach zu diagnostizieren. Von dieser klinischen Symptomatologie abgesehen sind die klinischen Merkmale einer akuten Toxoplasmose offenbar recht uncharakteristisch, meistens scheint sich der Organismus des erwachsenen Menschen sogar ohne Krankheitssymptome mit den Parasiten auseinanderzusetzen.

Es ist deshalb üblich, die Behandlungsindikation nach der Immunitätslage, d. h. nach einer bestimmten Titerhöhe in den serologischen Antikörpertests zu stellen (SABIN-FELDMAN-Test = SF-Test; Komplementbindungsreaktion = KBR) und im Verhalten der Titer während und nach der Behandlung beweiskräftige Argumente für die Wirksamkeit des angewandten Mittels zu suchen. Die Meinungen darüber, welche Titerhöhe eine floride, behandlungsfähige Infektion anzeigt oder aber als belanglos abgetan werden kann, weichen indes erheblich voneinander ab (68), was nicht zuletzt auf eine uneinheitliche Arbeitsweise in den verschiedenen Toxoplasmolaboratorien zurückzuführen ist. Auch wird die Frage nach der erforderlichen Häufigkeit serologischer Untersuchungen unterschiedlich behandelt.

Manche Autoren sahen während der Therapie höhere Antikörpertiter (86, 90, 109, 129), andere anfangs eine Abnahme der Antikörperbildung mit Titer senkung, später aber wieder Titeranstieg (69, 72, 124). Wieder andere fanden einen gleichmäßigen Titerabfall bis zu den niedrigsten Titerstufen oder negativen Tests (20, 70, 82, 89, 92, 100, 129), und schließlich fehlen auch keine Beobachtungen darüber, daß die Seroreaktionen durch Medikamente gänzlich unbeeinflußt blieben (24, 38, 122, 127). RIEGER (101) glaubt, man könne während der Behandlung drei verschiedene Titerkurven unterscheiden, nämlich eine mit sofortigem Absinken der Titer, eine zweite mit gleichbleibenden Titern und dann noch eine dritte, bei der erst ein Titeranstieg, später jedoch eine Titer senkung erfolgte. Alle drei Kurven würden prognostische Schlüsse hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Toxoplasmose zulassen. Die letzte Kurvenform z. B. beweise eine besonders gute therapeutische Ansprechbarkeit.

Angesichts dieser uneinheitlichen und sich teilweise sogar widersprechenden Interpretationen serologischer Untersuchungsergebnisse sind zwei wichtige Forderungen zu erheben: 1. Einzelne serologische Untersuchungen dürfen nur dann miteinander verglichen werden, wenn sie in dem gleichen Laboratorium durchgeführt wurden. 2. Die Auswirkungen der medikamentösen Behandlung sollen nur dann dem Verhalten der Immunitätslage nach beurteilt werden, wenn fortlaufende, kurzfristig anberaumte Serumuntersuchungen vor, während und auch noch längere Zeit nach Abschluß der Therapie vorliegen. Beide Forderungen erfüllen jedoch nur wenige der bisher publizierten Untersuchungsergebnisse.

II. Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Therapie der postnatal erworbenen Toxoplasmose.

Die eigenen Beobachtungen stützen sich auf 49 Krankengeschichten medikamentös behandelter Toxoplasmose-Patienten, bei denen lückenlose serologische Verlaufsserien vorliegen. Weitere Fälle, die nicht regelmäßig während der Therapie untersucht werden konnten, bleiben in dieser Darstellung unberücksichtigt.

a) Behandlungsergebnisse bei akuter Toxoplasmose.

Von tierexperimentellen Untersuchungen her wissen wir, daß sich nur die Proliferation freier, im Blut oder Organgewebe befindlicher Toxoplasmen durch die bekannten Chemotherapeutika hemmen läßt. Das bedeutet praktisch, jede Behandlung kann allein im akuten Stadium der Infektion sinnvoll sein und mit Erfolg rechnen.

Eine akute Toxoplasmose ist durch rasch ansteigende Antikörpertiter in beiden Tests (SF-Test, KBR) bis zu den höchsten Titerstufen gekennzeichnet (68). Ob daneben noch akute Infektionen vorkommen, die sich niemals durch stärkere Antikörperbildung und höhere Titer auszeichnen, bleibt vorläufig noch ungewiß (118). Da positive Titer bis zur mittleren Höhe (SF-Test bis 1:4000, KBR bis 1:20) in beiden Testen besonders bei jungen Menschen oft jahrelang bestehen können, ohne die Bedeutung einer behandlungsfähigen Toxoplasmose-Erkrankung zu besitzen (68), genügt in solchen Fällen eine einmalige Serumuntersuchung nicht, um eine Behandlungsindikation zu stellen. Nur bei sehr hohen Titern einer einzelnen Untersuchung darf man eine akute Toxoplasmose vermuten, denn häufig erfolgt die erste serologische Untersuchung, die zur richtigen Diagnose führt, erst mehrere Wochen nach Infektionsbeginn. Die Antikörperproduktion befindet sich dann bereits auf voller Höhe (SF-Test 1:64 000 und darüber, KBR meist über 1:20).

Wir haben bei 11 Patienten mit akuter Toxoplasmose während der Behandlung und auch später fortlaufend die Serumreaktionen verfolgt. Die Diagnose wurde in allen Fällen durch die typischen serologischen Antikörpertiterkurven und ferner, soweit möglich, durch histologische Untersuchungen exzidiierter Lymphdrüsen und durch Lymphdrüsenpunktate gestellt (69). An 4 Beispielen soll das serologische Verhalten erläutert werden.

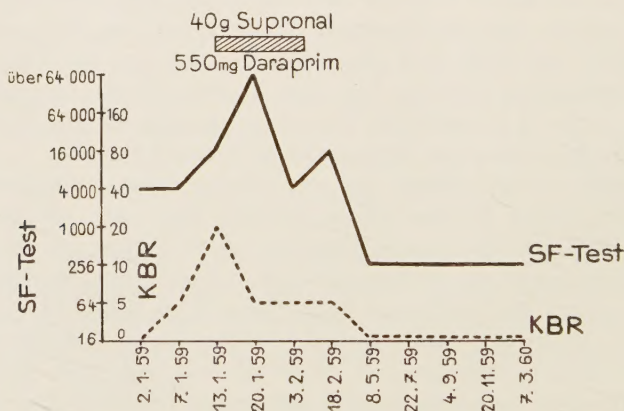


Abb. 1. Antikörpertiterkurve eines 19-jährigen Studenten mit akuter, komplikationslos verlaufender Lymphdrüsentoxoplasmose

Fall 1: Der 19-jährige Student erkrankte im Dezember 1958 an Schwellungen zervikaler und nuchaler Lymphdrüsen. Die Diagnose Lymphdrüsentoxoplasmose wurde noch im Stadium ansteigender Antikörpertiter gestellt. Die Behandlung erfolgte mit Daraprim und Supronal. Während der Therapie Titerensenkung und Abschwellen der Lymphdrüsen. Nach Abschluß der Therapie vorübergehender Titeranstieg mit nachfolgender, endgültiger Titerensenkung (Abb. 1).

Fall 2: Die 22jährige Patientin bemerkte im Juli 1960 zufällig beim Waschen die ersten Lymphdrüenschwellungen im Nacken, weitere folgten an der linken Halsseite. Wenige Wochen später wurde eine Lymphdrüse exzidiert und histologisch untersucht. Dabei wurde der Verdacht einer Toxoplasma-Infektion ausgesprochen. Die ersten serologischen Untersuchungen erfolgten in der zweiten Septemberhälfte, der Beginn der Lymphadenitis lag schon fast 2 Monate zurück. Die Seroreaktionen ergaben demzufolge bereits höchste Antikörpertiter. Während der kombinierten Daraprim-Supronal-Behandlung kam es zum Titerabfall und zur völligen Rückbildung noch vorhandener geringfügiger Drüenschwellungen. Nach Beendigung der Behandlung stiegen die Titer vorübergehend an, um dann laufend abzufallen (Abb. 2).

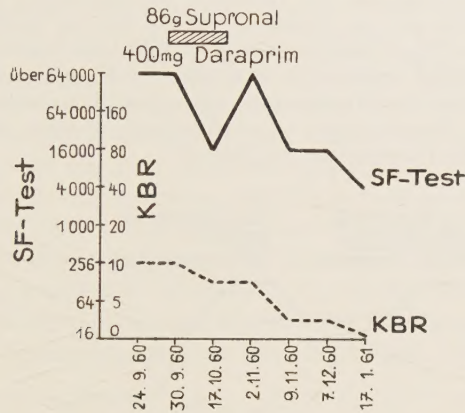


Abb. 2. Antikörpertiterkurve einer 22jährigen Angestellten mit akuter, komplikationslos verlaufender Lymphdrüsentoxoplasmose

Fall 3: Anfang Dezember 1958 erkrankte die 18jährige Kinderschwester an einer generalisierten Lymphdrüsentoxoplasmose. Reichlich 3 Wochen nach Beginn der Drüenschwellungen fielen die Seroreaktionen schon stark positiv aus, die Titer stiegen in der Folge noch weiter an. In dieser Periode wurde die erste kombinierte Daraprim-Supronal-Behandlung durchgeführt. Zwar sanken die Antikörpertiter ab, auch war eine geringe Verkleinerung der Lymphdrüsen

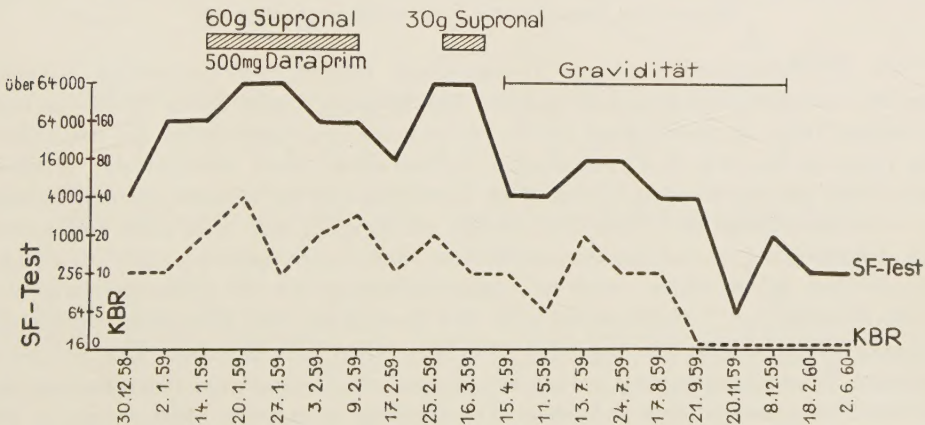


Abb. 3. Antikörpertiterkurve einer 18jährigen Kinderschwester mit akuter, durch eine leichte Meningo-Enzephalitis komplizierter, generalisierter Lymphdrüsentoxoplasmose

nachzuweisen. Nach Abschluß der Behandlung stiegen die Titer jedoch erneut an unter den klinischen Zeichen einer leichten Meningo-Enzephalitis. Nach einer zweiten Supronalkur erfolgte endgültig ein allmählicher Titerabfall bei klinischer Ausheilung der Toxoplasmose (Abb. 3). Unmittelbar nach der zweiten Behandlungsperiode wurde die Patientin gravide. Der Schwangerschaftsverlauf war komplikationslos. Am 23. Januar 1960 erfolgte die Entbindung eines gesunden Jungen, der bei einer serologischen Untersuchung im zweiten Lebenshalbjahr negative Titer in beiden Tests hatte.

Fall 4: Im März 1959 bemerkte die 35jährige Hausfrau erstmals schmerzhafte Drüenschwellungen am Hals beiderseits und im Nacken, weitere Drüenschwellungen in den Axillargruben und Ellenbeugen kamen in den folgenden Wochen hinzu. Knapp 5 Wochen nach Beginn der Lymphadenitis war die Antikörperbildung bei der ersten serologischen Untersuchung stark ausgebildet. Eine Daraprim-Supronal-Kur hatte zwar eine Titersenkung und Drüsenabschwellung zur Folge, doch stellten sich später zerebrale Komplikationen ein, und die Titer stiegen nach Absetzen der Medikamente wieder an. Eine zweite kombinierte Behandlung wurde durchgeführt. Danach konnte eine fortlaufende Abnahme der Antikörper verfolgt werden. Klinisch heilte die Toxoplasmose aus (Abb. 4).

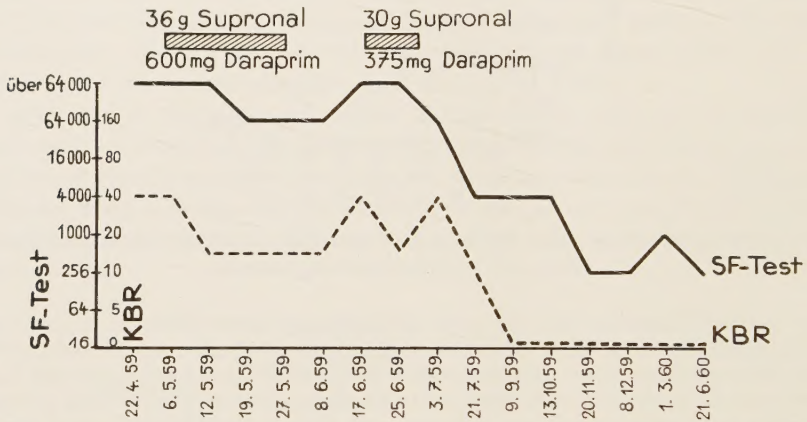


Abb. 4. Antikörpertiterkurve einer 35jährigen Hausfrau mit akuter, durch eine Meningo-Enzephalitis komplizierter Lymphdrüsentoxoplasmose

Alle 11 Patienten mit akuter Toxoplasmose zeigten fast regelmäßig folgende charakteristischen Merkmale während der Behandlung: Absinken der Antikörpertiter in beiden Tests, am deutlichsten im SF-Test; gleichzeitig Abschwellen der vergrößerten Lymphdrüsen bei lymphadenitischer Verlaufsform. Nach Absetzen der Medikamente ließ sich ein erneuter Titeranstieg feststellen, der bei klinisch unkomplizierten Krankheitsverläufen im allgemeinen schnell vorüberging und dann einer fortlaufenden Titersenkung bis auf negative KBR-Titer und „normalpositive“ SF-Titer (etwa 1:256) Platz machte (Abb. 1 und 2). Anders verhielten sich die Fälle, die durch eine Generalisation der Toxoplasmose, z. B. mit Beteiligung des Zentralnervensystems, gekennzeichnet waren. Der zweite Titeranstieg blieb hier bestehen. Erst bei einer erneuten Behandlungsperiode gelang es meistens, als Ausdruck der Überwindung der akuten Toxoplasmose eine endgültige Titersenkung zu erzielen (Abb. 3 und 4). Die 4 Beispiele verdeutlichen, daß man den Erfolg therapeutischer Maßnahmen nach serologischen Gesichtspunkten nur dann beurteilen kann, wenn in beiden Tests immer

die Endtiter ermittelt werden. Wir konnten außerdem beobachten, daß sich die therapeutischen Erfolgsaussichten um so mehr verringern, je später die medikamentöse Behandlung einsetzt. Bei der Lymphadenitis, die den Verdacht am ehesten auf eine Toxoplasma-Infektion lenkt, bieten sich deshalb die günstigsten Bedingungen einer rechtzeitigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Chemotherapeutika.

b) Behandlungsergebnisse bei chronischer Toxoplasmose.

Es wird vielfach behauptet, daß höhere SF-Titer (1:1000 und höher) zusammen mit positiven KBR-Titern für eine chronische Toxoplasmose sprechen, sofern sich dieser Befund bei mehreren Kontrollen nicht ändert. Nach unserem Dafürhalten ist die Diagnose einer chronischen Toxoplasmose jedoch erst dann berechtigt, wenn sich herausstellt, daß nach bekanntem Ablauf einer akuten Toxoplasmose hohe Antikörpertiter bestehen bleiben, gleichzeitig aber auch ein krankhafter Organbefund vorliegt, der mit großer Wahrscheinlichkeit zu Lasten der Toxoplasmose geht. In vielen Fällen wird es sich um eine chronische Hepatitis handeln. Auf hepatitische Komplikationen bei der postnatal erworbenen Toxoplasmose wurde schon mehrfach hingewiesen (64, 68, 69). Wir behandelten unter regelmäßigen serologischen Kontrollen insgesamt 15 Patienten, bei denen die Diagnose einer chronischen Toxoplasmose nach den von uns gegebenen Richtlinien (68) gestellt wurde. Weitere Krankengeschichten wurden uns von auswärtigen Kliniken zur Verfügung gestellt. An 4 Beispielen sollen die Behandlungsergebnisse bei chronischer Toxoplasmose erläutert werden:

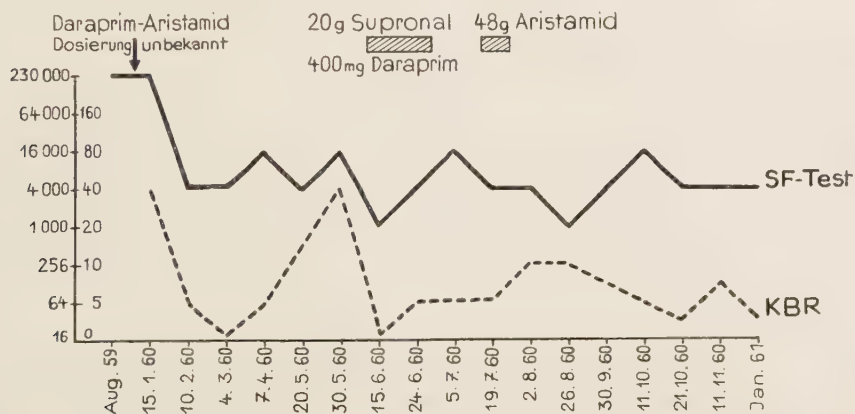


Abb. 5. Antikörpertiterkurve einer 32jährigen Patientin mit Lymphdrüsentoxoplasmose, die chronisch verlief und durch Gehirn- und Leberbeteiligung kompliziert war

Fall 5: Die 32jährige Patientin¹ erkrankte im Frühjahr 1959 an einer fieberhaften, generalisierten Lymphadenitis, die wegen einer Lympho-Monozytose im peripheren Blutbild für eine Mononucleosis infectiosa gehalten wurde. Gleichzeitig waren auch Symptome einer Meningo-Enzephalitis nachweisbar. Die Diagnose einer Lymphdrüsentoxoplasmose wurde dann im August 1959 in einer anderen Klinik gestellt, wo die Patientin wegen erneuter Lymphdrüenschwellungen behandelt werden mußte. Der Krankheitsverlauf war chronisch. 1960 ergaben klinische und Laboratoriumsuntersuchungen Anhaltspunkte für eine Leberbe-

¹ Für die uns entgegenkommenderweise überlassenen Krankenpapiere danken wir Herrn Chefarzt Dr. HEUN, Herz-Jesu-Krankenhaus Trier.

teilung. Mehrmals wurde nach Feststellung der Toxoplasmose eine medikamentöse Behandlung durchgeführt, teilweise mit Daraprim und Supronal, dann wieder mit Aristamid zusammen mit Pyriferinjektionen. Schwankungen der serologischen Tests waren zwar zu erkennen, doch konnte der Krankheitsverlauf nicht nachhaltig beeinflußt werden (Abb. 5). Immer wieder traten in unregelmäßigen Zeitabständen und unbeeinflußt von der Therapie rezidivierende periphere Lymphdrüenschwellungen auf.

Fall 6: Im Juni 1958 wurde bei dem 20jährigen Schlosser eine subikterische Hepatitis mit druckschmerzhafter Vergrößerung der Leber und mehrere Monate andauernder leichter Erhöhung des Serumbilirubinspiegels festgestellt. Etwa 4 Monate vorher hatte der Kranke Lymphdrüenschwellungen am Hals bemerkt, denen aber keine weitere Beachtung geschenkt wurde, weil sie sich ziemlich schnell zurückbildeten. Nach der Titerkurve in den Antikörpertests war als Ursache der Hepatitis eine Toxoplasmose-Infektion anzunehmen, deren lymphadenitischer Beginn bereits mehrere Monate zurücklag. Supronal und Daraprim führten weder zu einer Titerenkung noch zur Besserung des klinischen Bildes (Abb. 6).

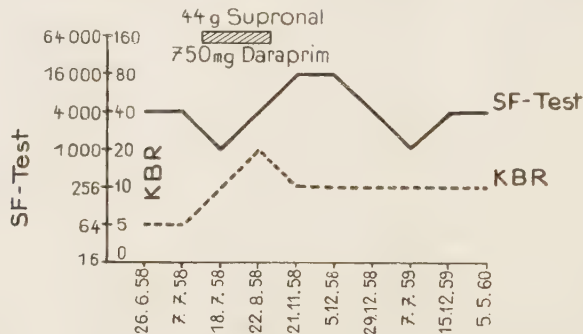


Abb. 6. Antikörpertiterkurve eines 20jährigen Schlossers mit chronisch verlaufender Toxoplasmose

Fall 7: Die 64jährige Patientin litt an einer chronischen Hepatitis, die wahrscheinlich 1956 aufgetreten war. Serologische Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper wurden fortlaufend seit November 1957 durchgeführt. 1957 und 1958 erfolgte jeweils eine kombinierte Daraprim-Sulfonamid-Behandlung. Die Serumtests unterlagen während der dreijährigen Beobachtungszeit spontanen Schwankungen, ohne daß eine Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie festgestellt werden konnte (Abb. 7).

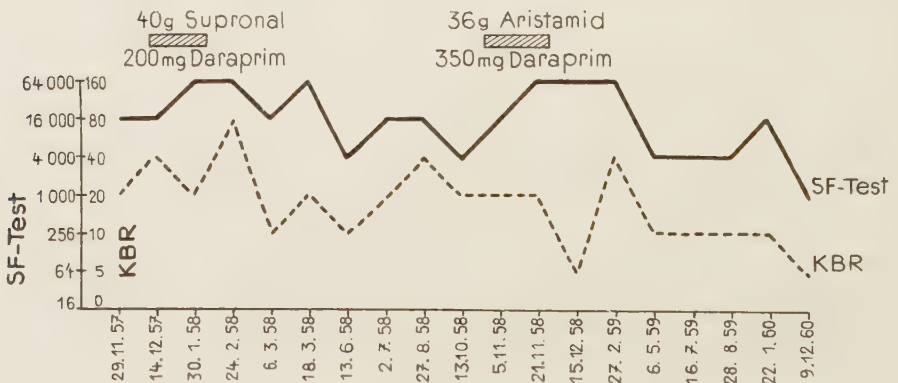


Abb. 7. Antikörpertiterkurve einer 64jährigen Patientin mit chronisch verlaufender Toxoplasmose

Fall 8: Die 72jährige Patientin leidet an einer chronischen Lymphadenose. Seit 1951 wurden bei ihr die Toxoplasma-Seroreaktionen wie bei anderen Kranken kontrolliert. 1959/60 verschlechterte sich der Zustand der Patientin erheblich. Infolge mangelnder Widerstandsfähigkeit traten laufend schwere Infekte auf. Die Kranke bekam eine schwere Furunkulose und gleichzeitig eine bullöse Staphylokokkeninfektion der Haut. Schon vorher begannen die Titer in den Toxoplasma-Seroreaktionen anzusteigen und erreichten 1960 höchste Werte. Hier hatte die ungünstige Abwehrlage der Patientin zur Aktivierung einer alten Toxoplasmose geführt. Während sich die banalen Infekte durch ausgiebige Supronal- und Antibiotika-Behandlung ausheilen ließen, war keine Änderung in der Höhe der Toxoplasma-Antikörpertests zu verzeichnen (Abb. 8).

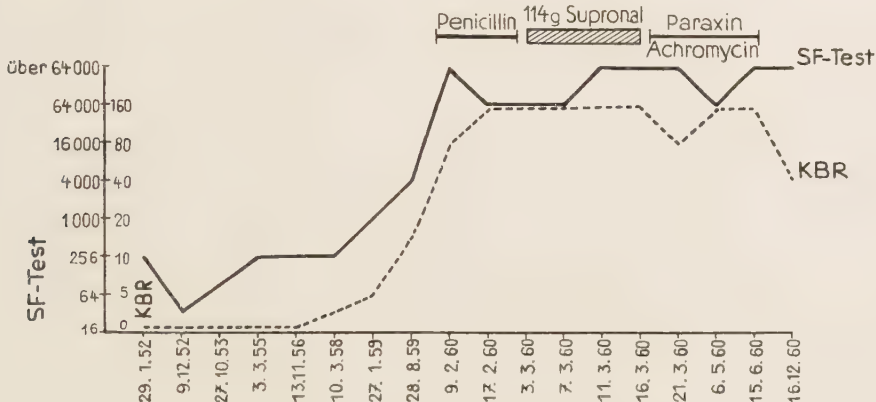


Abb. 8. Antikörpertiterkurve einer 72jährigen Patientin mit chronischer Lymphadenose, bei der sich eine alte Toxoplasmose aktivierte

Das Ergebnis der medikamentösen Behandlung bei chronischer Toxoplasmose ist entmutigend. Sichere klinische und serologische Anhaltspunkte für eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch Sulfonamide und Daraprim haben wir nicht gewonnen. Insofern stimmen unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen überein. Wahrscheinlich befinden sich bei jeder chronischen Verlaufsform der Toxoplasmose reichlich toxoplasmenhaltige Pseudozysten in den erkrankten Organen, die jeder Beeinflussung unzugänglich sind. Die Frage ist deshalb berechtigt, ob nicht jede Anwendung von Chemotherapeutika, die sich bei akuter Toxoplasmose als nützlich erweisen, im chronischen Stadium abgelehnt werden muß. Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse ist diese Frage mit gewisser Einschränkung zu bejahen. Die Einschränkung gilt bestenfalls für solche chronischen Verlaufsformen, die sich klinisch und serologisch durch akute Exazerbationen mit Parasitämie und frischen Entzündungsherden in bisher noch nicht befallenen Organen auszeichnen.

c) Behandlungsergebnisse bei Augentoxoplasmose.

Besondere Schwierigkeiten hinsichtlich Diagnose und Beurteilung des Therapieerfolges bietet die Augentoxoplasmose. Wir verfügen über keine eigenen Erfahrungen. Bei akuter Toxoplasmose haben wir bisher keine Augenbeteiligung gesehen. Im allgemeinen wird die Ansicht vertreten, daß akute Chorioretinitiden bei chronischer und „latenter“ Toxoplasmose vorkommen. Die Toxoplasmose-Ätiologie einer Cho-

rioretinitis ergibt sich nach Auffassung namhafter Autoren aus dem Vergleich positiver SF-Titer zwischen Kammerwasser und Blutserum. Für eine Augentoxoplasmose soll der Nachweis eines Konzentrationsgefälles Kammerwasser-Blutserum sprechen (23, 59-99). Vorwiegend in der angloamerikanischen Literatur wird empfohlen, toxoplasmogene Augenerkrankungen neben Daraprim und Sulfonamiden auch mit Kortikosteroiden zu behandeln (5, 8, 19, 39, 57, 59, 102, 125).

d) Behandlungsergebnisse bei „latenter“ Toxoplasmose.

Man spricht von einer „latenten“ Toxoplasmose, wenn die SF-Titer im Serum positiv sind, ohne daß klinische Zeichen einer Toxoplasmoseerkrankung vorliegen. Niedrige Titer werden im allgemeinen für bedeutungslos und unverdächtig gehalten. Es fällt aber auf, daß bei wahllos durchgeführten serologischen Reihenuntersuchungen an klinisch gesunden Menschen nach eigenen Erfahrungen etwa 7% der positiven Seren relativ hohe Antikörpertiter aufweisen (SF-Test 1:1000 und höher, KBR 1:10 und höher), die auch bei längerer Beobachtungszeit ohne nennenswerte Titeränderungen bestehen bleiben. Berücksichtigt man nur jüngere Probanden im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt, so erhöht sich dieser Prozentsatz weiter auf fast 14%. Es handelt sich auch hierbei offenbar um Menschen, die eine Toxoplasma-Infektion ohne bleibende chronische Organerkrankung durchgemacht haben.

8 von 19 Patienten mit permanent positiven Titern allein im SF-Test oder auch in beiden Antikörperreaktionen, bei denen besonders viele serologische Kontrollen durchgeführt worden waren, behandelten wir in früheren Jahren vorwiegend mit Aureomycin, 11 weitere dagegen in den letzten Jahren kombiniert mit Daraprim und Supronal. Die Titer in den Seroreaktionen verhielten sich in allen Fällen nicht anders als in den folgenden Beispielen.

Fall 9: Die 24jährige grazile Patientin litt an ausgeprägten vegetativen Regulationsstörungen. Ein krankhafter Organbefund ließ sich nicht erheben. Nach zufälliger Feststellung positiver Toxoplasmose-titer mittlerer Höhe wurde eine Daraprim-Supronal-Kur durchgeführt, die erwartungsgemäß ohne Einfluß auf die Titer blieb (Abb. 9).

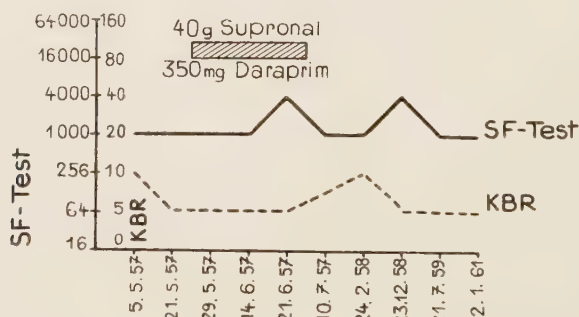


Abb. 9. Antikörpertiterkurve einer 24jährigen, klinisch gesunden Patientin mit „latenter“ Toxoplasmose

Fall 10: Bei der damals 33jährigen, klinisch gesunden Patientin wurden die Antikörperreaktionen seit 1951 kontrolliert. 1953 war ein erhöhter positiver SF-Titer von 1:1024 Anlaß gewesen, die Patientin mit Supronal und Aureomycin zu behandeln. Die Tests wurden wäh-

rend der Behandlung und auch später, bis 1958, verfolgt. Der serologische Befund blieb unverändert (Abb. 10).

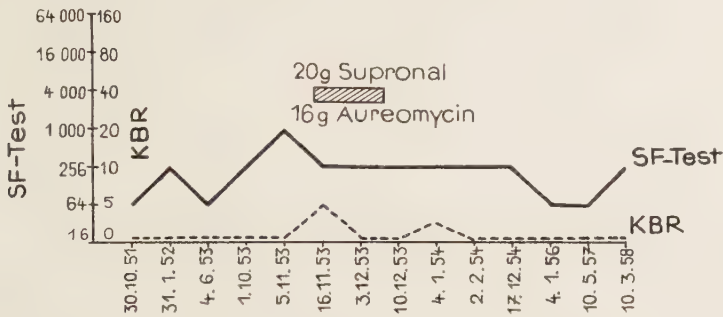


Abb. 10. Antikörpertiterkurve einer 33jährigen Patientin mit „latenter“ Toxoplasmose

Fall 11: Die 63jährige Hausfrau klagte schon länger über Magenbeschwerden. Die klinische Untersuchung ergab keine Anhaltspunkte für eine organische Erkrankung. In den auch in diesem Falle routinemäßig kontrollierten Toxoplasma-Seroreaktionen waren während einer 1½-jährigen Beobachtungsdauer bedeutungslose Titterschwankungen unabhängig von der Daraprim-Supronal-Behandlung zu erkennen (Abb. 11).

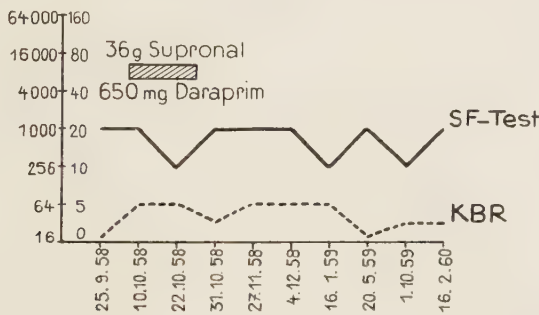


Abb. 11. Antikörpertiterkurve einer 63jährigen, klinisch gesunden Hausfrau mit „latenter“ Toxoplasmose

In keinem unserer Fälle zeigten sich Titerveränderungen in beiden Tests, die mit der medikamentösen Therapie in irgendeinem Zusammenhang standen. Spontane Titterschwankungen kommen auch ohne jede Behandlung vor. Selten betreffen sie jedoch mehr als ein oder zwei Titerstufen nach oben oder unten.

e) Behandlungsergebnisse bei Schwangeren.

Die Frage nach der Behandlungsindikation stellt sich erneut bei schwangeren Frauen mit positiven SF-Titern. Von vielen Autoren wird die „prophylaktische“ Therapie Schwangerer befürwortet, sei es, daß allein „normal“ positive, erhöhte oder auch ansteigende Titer im mütterlichen Serum hierzu Anlaß geben, oder sei es, daß außerdem Fehl-, Früh-, Tot- oder Mißgeburten in früheren Schwangerschaften vorausgegangen waren (1, 15, 20, 21, 41, 43, 58, 60, 62, 73, 76, bis 78, 83, 85, 91, 93, 95, 106, 108, 110, 123, 127, 131, 133, 134). Man begründet das therapeutische Vor-

gehen mit dem vielfach geäußerten Verdacht, irgendwelche Eigentümlichkeiten der Gravidität könnten aus noch unbekannter Ursache eine „latente“ Toxoplasmose aktivieren und so zur Infektion der Frucht führen. Man erinnert in diesem Zusammenhang daran, daß viele Frauen mit vorausgegangenen habituellen Aborten oder Totgeburten endlich, nach einer Daraprim-Supronalkur, ein gesundes Kind geboren hätten.

Vorläufig ist völlig unbewiesen, ob die Aktivierungstheorie überhaupt auf die Verhältnisse bei der menschlichen Toxoplasmose angewandt werden kann. Sie gewinnt zunächst bestenfalls durch tierexperimentelle Beobachtungen eine Stütze. HELLBRÜGGE und Mitarbeiter (55) konnten nämlich nachweisen, daß eine „latente“ Toxoplasmose bei graviden Ratten auflackert und zur Fruchtschädigung führt. Ähnliches stellten CAGLIERIS und PORTA (17, 18) fest, und WERNER (128) fand bei Mäuseversuchen, daß Pseudozysten im Endometrium der Muttertiere wahrscheinlich durch den Trophoblasten zum Platzen gebracht werden und dadurch der Weg zum Übertritt von Toxoplasmen auf den embryonalen Organismus freigegeben wird. Auch bei Hühnern ist der Übergang von Parasiten aus dem mütterlichen Organismus auf Ei und Küken beobachtet worden (47, 113).

GENZ (1957) hat bei einer Frau zweimal hintereinander die Geburt eines toxoplasmosekranken Kindes gesehen. Dieser Befund ist einmalig. Aus der gesamten Weltliteratur ergeben sich sonst keine Anhaltspunkte dafür, daß sich beim Menschen eine „latente“ Toxoplasmose in der Gravidität aktivieren und zur Gefahr für die Frucht werden kann. In Plazenten wurden bislang nur Pseudozysten bei Frauen gefunden, die sich in der Schwangerschaft infiziert hatten und toxoplasmosekranke Kinder gebaren (4), und die Isolierung von Toxoplasmen aus dem Uterus einer verstorbenen Patientin ist vorläufig nur in einem Fall gelungen (98), während der Nachweis pseudozystenartiger Gebilde im Vaginalsehim (113) als durchaus fragwürdiger Befund bezeichnet werden muß.

Bei kritischer Prüfung ergibt sich somit keine ausreichende Begründung dafür, Schwangere, bei denen lediglich positive Antikörpertiter vorhanden sind, ohne daß die weitere Entwicklung der Immunitätslage für eine akute Toxoplasmose spricht, „prophylaktisch“ Daraprim- und Sulfonamidkuren zu unterziehen oder gar mit Aureomycin zu behandeln (58), dessen therapeutische Wirkung schon bei der akuten Toxoplasmose mehr als fragwürdig ist. Konsequenterweise wäre jede Behandlung vom ersten bis letzten Graviditätsmonat ununterbrochen fortzusetzen, weil keine einhellige Meinung darüber besteht, zu welchem Zeitpunkt die Gefahr der mutmaßlichen Aktivierung am größten sei. Chemotherapeutische Kuren aus psychotherapeutischen Gründen bei Frauen mit habituellen Aborten sind grundsätzlich abzulehnen, weil die Möglichkeit medikamentöser Fruchtschädigungen nicht von der Hand zu weisen ist (42). Mit vollem Recht warnen deshalb zahlreiche Autoren mangels zwingender Indikation vor der Therapie jeder „latenten“ Toxoplasmose Schwangerer und halten sie für sinnlos (3, 6, 40, 67, 75, 76, 80, 84, 119, 122, 135, 137).

In eigenen Untersuchungen verfolgten wir die Toxoplasma-Seroreaktionen mehrere Jahre lang bei 12 jungen Frauen auch während eingetretener Gravidität. 4

Frauen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Konzeption und Partus mit Daraprim und Supronal behandelt. In allen Fällen handelte es sich trotz der relativ hohen Serumtiter, die keine Änderungen wie bei akuten Erkrankungen zeigten, um „latente“ Formen der Toxoplasmose. In den behandelten (Beispiel Fall 12) wie unbehandelten Fällen blieben die Titer in beiden Tests durch Therapie und Schwangerschaft unbeeinflusst. Alle Frauen wurden von gesunden Kindern entbunden, deren Seren, soweit entsprechende Untersuchungen möglich waren (8 Fälle), im zweiten Lebenshalbjahr nach Schwinden passiv von der Mutter übertragener Antikörper im SF-Test negativ reagierten.

Fall 12: Bei der 32jährigen, klinisch gesunden Patientin hatte eine zufällig vorgenommene serologische Untersuchung 1958 positive SF- und KBR-Titer ergeben. Anfang 1959 wurde die Patientin schwanger (1. Schwangerschaft). Im April 1959 unterzog sie sich einer Daraprim-Supronal-Behandlung. Am 16. Oktober 1959 erfolgte die Entbindung eines gesunden Kindes (SF-Titer des Kindes nach der Geburt 1:64, im 2. Lebenshalbjahr negativ). Während der gesamten Beobachtungszeit von 2½ Jahren waren nur unbedeutende Titterschwankungen unabhängig von Gravidität und Therapie zu erkennen (Abb. 12). Interessant ist, daß auch der gesunde Ehemann der Patientin bei mehreren Kontrollen einen positiven SF-Titer von 1:1000 bei negativer KBR hatte.

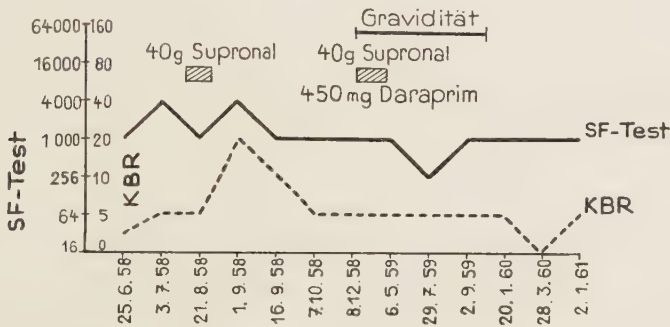


Abb. 12. Antikörpertiterkurve einer 32jährigen, klinisch gesunden Schwangeren mit „latenter“ Toxoplasmose

C. Besprechung der Ergebnisse

Nach den vorliegenden Untersuchungen über die Behandlung der postnatal erworbenen Toxoplasmose drängen sich folgende Fragen auf:

1. Wann ist eine erworbene Toxoplasmose behandlungsfähig?
2. Soll jede erworbene Toxoplasmose behandelt werden?
3. Welche Mittel sind wirksam?
4. Nach welchen serologischen und klinischen Gesichtspunkten kann man den Behandlungserfolg beurteilen?

Zu 1: Therapeutische Erfolgsaussichten bestehen nur im akuten Stadium der erworbenen Toxoplasmose, d. h. in den ersten Wochen nach der Infektion. Der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns ist bei der lymphadenitischen Verlaufsform mit genügender Wahrscheinlichkeit zu bestimmen. Wir haben Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß bei rechtzeitigem Einsetzen der medikamentösen Therapie eine

Generalisation der Toxoplasmose verhindert oder zumindest abgegrenzt werden kann. Liegt der mutmaßliche Infektionstermin dagegen schon mehrere Monate zurück, so ist der Behandlungserfolg in Frage gestellt, weil damit zu rechnen ist, daß sich bereits toxoplasmenhaltige Pseudozysten in den verschiedenen Organen entwickelt haben, die jeder Therapie trotzen. Extrem hohe Antikörpertiter im Serum sollten auch ohne suspekte klinische Symptome den Verdacht einer floriden Toxoplasmose erregen und rechtfertigen jeden Therapieversuch. Antikörpertiter mittlerer Höhe dagegen (SF-Test bis 1:4000, KBR bis 1:20) bedeuten, als serologische Zufallsbefunde auch bei Schwangeren, noch keine Indikation zur Daraprim-Sulfonamidkur, wenn nicht Anamnese, klinischer Befund oder serologische Verlaufsbeobachtung allein (ansteigende Titerkurve!) auf eine erst kürzlich erfolgte Infektion hinweisen. „Prophylaktische“ Behandlungen, etwa bei graviden Frauen, sind unbegründet und abzulehnen, sofern sie sich lediglich auf niedrige oder mittlere positive Titer im mütterlichen Serum und auf vorausgegangene Aborte berufen. Aus allem ergibt sich, daß die Anzahl behandlungsfähiger Toxoplasmosekranker sehr eng begrenzt ist, solange es nicht gelingt, wirklich akute Infektionen häufiger als bisher zu erkennen.

Die Therapie der chronischen Toxoplasmose ist indiziert, wenn klinische und serologische Anzeichen, z. B. neuerliche Lymphdrüsenvergrößerungen oder plötzliche zerebrale Komplikationen, gemeinsam mit einem deutlichen Antikörperanstieg, für eine Exazerbation sprechen. Man wird indes keine therapeutische Beeinflussung bereits chronisch befallener Organe erwarten dürfen.

Die Augentoxoplasmose soll eine Ausnahme bilden. Nach Ansicht der oben zitierten Autoren ist die medikamentöse Therapie auch in Fällen mit niedrigen Serumtitern angezeigt. Ein höherer Titer im Kammerwasser des erkrankten Auges soll auf eine Augentoxoplasmose hinweisen und die Indikation zur Behandlung stellen.

Zu 2: Die Behandlung jeder erworbenen Toxoplasmose ist zu befürworten, sobald die oben angeführten Voraussetzungen für die Diagnose einer akuten Erkrankung erfüllt sind. Das trifft auch für scheinbar symptomlose Infektionen zu, weil vorläufig noch ungewiß ist, ob sich nicht aus anfangs erscheinungsfreien Verlaufsformen chronische Erkrankungen entwickeln können.

Zu 3: Nach den eingangs zitierten tierexperimentellen und pharmakologischen Untersuchungen ist die kombinierte Daraprim-Sulfonamid-Behandlung gegenwärtig allen anderen Mitteln überlegen. Es besteht keine begründete Veranlassung, statt dessen Antibiotika, etwa Aureomycin oder Erythromycin, zu wählen. Die mit Antibiotika erzielten „Erfolge“ beziehen sich durchweg auf Erkrankungen, deren Toxoplasmose-Ätiologie weder klinisch noch parasitologisch oder gar serologisch ausreichend gesichert war.

Als wirksamste Sulfonamide haben sich bisher Supronal (Marbadal und Debenal) und Aristamid erwiesen. Daraprim wird in Tablettenform, die Sulfonamide als intravenöse Injektion oder gleichfalls peroral verabreicht. Die Daraprim-Dosierung muß sich oft nach der subjektiven Verträglichkeit richten, weil Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen gelegentlich zur Verringerung der täglichen und Einzeldosis zwingen. Wir verordnen 5 bis 10 Tage lang 1 bis 3 Tabletten zu 25 mg täg-

lich. Störungen der Hämpoese konnten wir bisher nicht beobachten. Gleichzeitig oder direkt im Anschluß an die Daraprim-Medikation soll Supronal oder Aristamid in einer Tagesdosierung von 4 bis 8 g bis zur Gesamtmenge von 40 bis 60 g gegeben werden. Unterschiedliche Erfolge bei oraler oder intravenöser Applikation haben wir nicht festgestellt. Von einer gleichzeitigen Fiebertherapie, z. B. mit Pyriferinjektionen, sahen wir keine Vorteile. Eine Kombination mit Kortikosteroiden war in keinem Fall indiziert. Cortison ist nur bei der Augentoxoplasmose neben Daraprim und Sulfonamiden angezeigt.

Zu 4: Im allgemeinen wird man bei der akuten Lymphdrüsentoxoplasmose den Therapieerfolg einigermaßen sicher nach klinischen Gesichtspunkten beurteilen können. Wir sahen ziemlich regelmäßig eine Verkleinerung peripherer Lymphknoten, die nach Beendigung der Therapie meist vorübergehend wieder anschwellen. Längeres Bestehenbleiben der Lymphdrüsenvergrößerungen werten wir als Zeichen ungenügender therapeutischer Maßnahmen. In solchen Fällen ist eine zweite Daraprim-Sulfonamidkur indiziert.

Da jedoch die klinischen Zeichen, von der Größenänderung der Lymphknoten abgesehen, wenig verläßlich sind, hat man immer den serologischen Antikörperreaktionen große Aufmerksamkeit geschenkt. Die Seroreaktionen können aber nur unter bestimmten Voraussetzungen Aussagekraft besitzen: beide Tests müssen während und nach der Behandlung fortlaufend kontrolliert werden, und es ist wichtig, daß bei jeder serologischen Untersuchung der positive Endtiter ermittelt wird. Unter solchen Voraussetzungen ist man vor falschen Interpretationen der Testergebnisse geschützt.

Fast gesetzmäßig sahen wir während der Therapie der akuten Toxoplasmose, eigentlich nur unter Supronaleinwirkung, einen Titerabfall im SF-Test. Die Titer in der KBR folgten keiner eindeutigen Regel. Nach Absetzen der Medikamente war ein erneuter Titeranstieg zu beobachten. Dieses serologische Verhalten kennzeichnet die Auswirkungen der Medikation ausschließlich bei akuter Toxoplasmose. Alle übrigen Titerschwankungen um ein oder zwei Titerstufen nach oben oder unten bei Patienten mit chronischer und „latenter“ Toxoplasmose zeigten keine gesetzmäßige Abhängigkeit von therapeutischen Maßnahmen. Sie waren vielmehr rein zufälliger Natur und wurden in gleicher oder ähnlicher Form immer wieder bei langen serologischen Verlaufsserien unabhängig von äußeren Einflüssen oder Therapiemaßnahmen beobachtet. Je mehr sich also der zeitliche Abstand zwischen Infektionstermin und Behandlungsbeginn vergrößert, desto geringere Aussichten bestehen, den Ablauf der Erkrankung zu beeinflussen.

Es stellt sich noch die Frage, ob eine völlige Eliminierung der Toxoplasmen aus dem Organismus mit nachfolgendem seronegativen Verhalten in beiden Tests durch chemotherapeutische Behandlung erreicht werden kann. Wir haben nur bei einer Patientin nach Ausheilung einer akuten Toxoplasmose in der Folge negative Titer in beiden Seroreaktionen festgestellt (68). Soweit man heute schon ein Urteil darüber abgeben kann, scheint ein völliger Antikörperschwund extrem selten zu sein. Im allgemeinen bleibt wenigstens der SF-Test in niedrigen Titerstufen permanent positiv.

Zusammenfassung

Untersuchungen zur Therapie der postnatal erworbenen Toxoplasmose wurden an 49 Patienten mit folgendem Ergebnis durchgeführt:

Als wirksamste Chemotherapeutika müssen Daraprim (Pyrimethamin) und Sulfonamide (Supronal, Aristamid) bezeichnet werden, deren Kumulationseffekt bei kombinierter Verabreichung schon im Tierexperiment hinreichend erwiesen wurde.

Antibiotika sind Daraprim und Sulfonamiden unterlegen oder überhaupt nicht wirksam. Ihre Anwendung empfiehlt sich nicht.

Eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs konnte nur bei akuter Toxoplasmose beobachtet werden. Bei chronischer und „latenter“ Toxoplasmose wurde dagegen klinisch und serologisch jede medikamentöse Wirkung vermißt. Nach unserem Dafürhalten ist es zwecklos, „prophylaktische“ Behandlungen bei Menschen durchzuführen, die früher eine Toxoplasmose-Infektion durchgemacht und seither positive Antikörpertiter im Serum haben.

Der Behandlungserfolg akuter Infektionen ist am sichersten nach fortlaufender Kontrolle der Antikörperreaktionen im Serum zu beurteilen. Während der Therapie sinken die Titer, um nach Absetzen der Medikamente nochmals vorübergehend anzusteigen. In manchen Fällen sind zwei kombinierte Daraprim-Sulfonamid-Kuren angezeigt. Bei akuter Lymphdrüsentoxoplasmose ist der Behandlungserfolg an einer mehr oder minder raschen Verkleinerung geschwollener Lymphknoten zu erkennen.

Die Aussichten, den Krankheitsverlauf der Toxoplasmose medikamentös beeinflussen zu können, verringern sich um so mehr, je weiter Infektionstermin und Behandlungsbeginn zeitlich auseinanderdrücken.

Summary

The following conclusions were drawn from a study of the therapeutic treatment of postnatally acquired toxoplasmosis based on 49 cases:

Daraprim (pyrimethamine) and sulfonamides, e.g. Supronal and Aristamid, must be considered the most effective drugs against toxoplasmosis. Their cumulative efficacy, if administered by means of a combined cure, has been proved in animal experiments. Application of antibiotics cannot be recommended.

In its acute or "latent" stage, neither the clinical picture nor serological findings indicate any improvement of the *Toxoplasma* infection treated. Only in acute cases therapeutic treatment has proved valuable. In the opinion of the authors, "prophylactic" treatment of patients who formerly suffered a *Toxoplasma* infection and, since, have shown positive serological reactions is useless.

The serological antibody-reaction is the best indication of a therapeutic action: During treatment the titers are getting lower but will increase again, temporarily, after treatment has been stopped. In certain cases two combined Daraprim-sulfonamide cures are required. In cases of acute toxoplasmosis affecting the lymph nodes, the curative effects can be followed-up by the reduction in size of the swollen nodes.

The chances of successful therapeutic treatment of toxoplasmosis are the more diminishing the farther the dates of infection and the beginning of treatment are apart.

(KRETSCHMAR)

Schrifttum

- (1) ARESIN, N.: Zbl. Gynäk. 78 (1956), 1357. — (2) BACHMANN, D., H. PAULY, W. SCHMIDT. Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 1494. — (3) BAMATTER, F.: Wien. klin. Wschr. 64 (1952), 185. — (4) BECKETT, R. S., F. J. FLYNN jr.: New Engl. J. Med. 249 (1953), 345. — (5) BEVERLEY, J. K. A.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 51 (1957), 118. — (6) BEVERLEY, J. K. A.: Proc. Roy. Soc. Med. 53 (1959), 111. — (7) BEVERLEY, J. K. A., C. P. BEATTIE: Lancet 1958/I, 379. — (8) BEVERLEY, J. K. A., C. P. BEATTIE, B. A. FRY: Brit. J. Ophth. 38 (1954), 484. — (9) BIOCCA, E.: Arquiv. biol. (Sao Paulo) 29 (1945), 82. — (10) BIOCCA, E., R. PASQUALIN: Arquiv. biol. (Sao Paulo) 26 (1942), 107. — (11) BIMMER, E., W. MOHR: Z. Tropenmed. Parasitol. 9 (1958), 225. — (12) BOGACZ, J.: Compt. Rend. Soc. Biol. 148 (1954), 276. — (13) BOGACZ, J.:

- Bull. Soc. Path. Exot. 47 (1954), 903. — (14) BOHN, H., E. KOCH: Medizinische 1952, 43. — (15) BUHN, H.: Inaug.-Diss., Freiburg 1952. — (16) BURNHAM, CH. J., V. A. BEURMAN: Amer. J. Ophth. 42 (1956), 217. — (17) CAGLIERIS, N., F. PORTA: Boll. soc. med. chir. Pavia 66 (1951), 2. — (18) CAGLIERIS, N., F. PORTA: Min. med 1 (1952), 29. — (19) CASSADY, J. V., C. S. CULBERTSON, J. W. BAHLER: Amer. Med. Ass. Arch. Ophth. 54 (1955), 28. — (20) CATEL, W.: Münch. med. Wschr. 99 (1957), 973. — (21) CECI, J.: Verh. dtsh. Ges. Path. 40 (1956), 121. — (22) CROSS, J. B., H. JOSEPH: Texas Rept. Biol. Med. 7 (1949), 406. — (23) DESMONTS, G., A. BARON, G. OFFRET, J. COUVREUR, M. LELONG: Arch. ophth. (Paris) 20 (1959), 137. — (24) DIETEL, H.: Zbl. Gynäk. 80 (1958), 910. — (25) DONTENWILL, W., L. FINKE: Medizinische 1954, 906. — (26) DREXLER, K.: Wien. Z. inn. Med. 33 (1952), 195. — (27) EYLES, D. E.: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2 (1953), 429. — (28) EYLES, D. E.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 (1956), 252. — (29) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Publ. Health Rep. 67 (1952), 249. — (30) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2 (1953), 54. — (31) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2 (1953), 64. — (32) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 3 (1953), 483. — (33) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 4 (1954), 649. — (34) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 4 (1954), 988. — (35) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 5 (1955), 525. — (36) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 5 (1955), 529. — (37) EYLES, D. E., N. COLEMAN: Antib. Chemoth. 7 (1957), 577. — (38) EYLES, D. E., F. E. JONES: Antib. Chemoth. 5 (1955), 731. — (39) FELDMAN, H. A.: J. Chron. Dis. 10 (1959), 488. — (40) FELDMAN, H. A., T. MILLER: Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 (1956), 180. — (41) FINKE, L.: Geburtsh. Frauenhk. 17 (1957), 1062. — (42) FÖLLMER, W.: Med. Welt 20 (1951), 53. — (43) FRANKE, H.: Ther. Gegenw. 92 (1953), 401. — (44) FRANKE, H., H. G. HORST: Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 1049. — (45) FRENKEL, J. K.: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2 (1953), 390. — (46) GARIN, J. P., D. E. EYLES: Presse méd. (Paris) 66 (1958), 957. — (47) GEISSLER, H.: Zbl. Vet. Med. 2 (1954), 251. — (48) GENZ, H.: Geburtsh. Frauenhk. 17 (1957), 1062. — (49) GINGRICH, W. D., E. M. DARROW: Amer. J. Trop. Med. 31 (1951), 12. — (50) GIRAUD, H., M. LAUGIER: Arch. franc. Ped. 17 (1960), 6. — (51) GRASSI, C.: Soc. lomb. sc. med. 7 (1951), 23. — (52) GRASSI, C., E. KASS: Acta path. microbiol. Scand. 30 (1952), 304. — (53) GROSS, J. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 6 (1951), 548. — (54) GROSS, J. B., H. JOSEPH: Texas Rept. Biol. Med. 7 (1949), 406. — (55) HELLBRÜGGE, TH. F., E. DAHME, F. K. HELLBRÜGGE: Z. Tropenmed. Parasitol. 4 (1953), 312. — (56) HOLZ, J., G. BRINGMANN: Z. Hyg. 139 (1954), 393. — (57) HOOVER, R., H. A. NAQUIN, L. JACOBS, J. GANS, A. C. WOODS, R. WOOD: 60th Ann. Meet. Amer. Acad. Ophth. (Chicago) 1955. — (58) ISBRUCH, F.: Zbl. Gynäk. 82 (1960), 1522. — (59) JACOBS, L., H. NAQUIN, R. HOOVER, A. C. WOODS: Bull. John Hopkins Hosp. 99 (1956), 1. — (60) JÍRA, J., V. BOZDÉCH: Zbl. Bakt., I. Orig., 178 (1960), 262. — (61) JÍROVEC, O.: Z. Tropenmed. Parasitol. 7 (1956), 277. — (62) JÍROVEC, O., J. JÍRA: Zbl. Bakt., I. Orig., 161 (1954), 521. — (63) JÍROVEC, O., J. JÍRA, V. FUCHS, R. PETER: Zbl. Bakt., I. Orig., 169 (1957), 129. — (64) KABELITZ, H. J.: Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 1379. — (65) KABELITZ, H. J.: Münch. med. Wschr. 101 (1959), 1043. — (66) KABELITZ, H. J.: Münch. med. Wschr. 101 (1959), 1127. — (67) KABELITZ, H. J.: Klin. Wschr. 38 (1960), 602. — (68) KABELITZ, H. J.: Z. Tropenmed. Parasitol. 11 (1960), 287. — (69) KABELITZ, H. J.: Dtsch. Arch. klin. Med. 206 (1960), 583. — (70) KÄSER, H.: Helv. paed. Acta 12 (1957), 155. — (71) KASS, E., E. STEEN: Acta path. microbiol. Scand. 28 (1951), 165. — (72) KAYHOE, D. E., L. JACOBS, H. K. BEYE, N. B. McCULLOUGH: New Engl. J. Med. 257 (1957), 1247. — (73) KIRCHHOFF, H., H. KRÄUBIG: Geburtsh. Frauenhk. 12 (1952), 228. — (74) KNAPP, W.: Med. Welt 20 (1951), 554. — (75) KOCH, E.: Medizinische 1955, 1488. — (76) KRÄUBIG, H.: Med. Klin. 55 (1960), 254. — (77) LANGER, H.: Geburtsh. Frauenhk. 17 (1957), 551. — (78) LANGER, H.: Geburtsh. Frauenhk. 19 (1959), 881. — (79) LAPIERRE, J., M. LARIVIÈRE, R. GILLES: Ann. parasitol. 30 (1955), 153. — (80) McDONALD, A.: Lancet 1950/II, 560. — (81) MICHEL, F., W. PULVER, H. HUBER: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955), 488. — (82) MÖLLER, A.: Dtsch. Gesundheitsw. 10 (1955), 1168. — (83) MOHR, W.: Therapie-woche 4 (1954), 353. — (84) MOHR, W.: Med. Klin. 50 (1955), 762. — (85) MOHR, W.: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 567. — (86) MOHR, W., A. WESTPHAL: Med. Klin. 45 (1950), 1167. — (87) MYATT, A. V., T. HERNANDEZ, G. R. COATNEY: Amer. J. Trop. Med. 2 (1953), 788. — (88) NEUBERT, D.: Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 2159. — (89) OTTEN, E.: Z. Hyg. 136 (1953),

133. — (90) OTTEN, E., A. WESTPHAL, E. KAJAHN: Klin. Wschr. 29 (1951), 343. — (91) PAUL, J.: Mschr. Kinderhk. 100 (1952), 10. — (92) PAUL, J.: Mschr. Kinderhk. 100 (1952), 73. — (93) PAUL, J.: Klin. Wschr. 32 (1954), 485. — (94) PETERSEN, U. K.: Kongr.-Ber. Nordwestdeutsche Ges. Kinderhk., 120. Hansisches Verlagskontor, Lübeck 1957. — (95) RANFT-HÄUSSLER, A.: Geburtsh. Frauenhk. 17 (1957), 190. — (96) RAUSCHER, A.: Ther. Gegenw. 92 (1953), 147. — (97) RAWAL, B. D.: J. Clin. Path. 12 (1959), 59. — (98) REMINGTON, J. S., L. JACOBS, M. L. MELTON, E. KAUFMANN: J. Parasitol. 44 (1958), 587. — (99) REMKY, H., H. J. KÜCHLE, R. VOLLBRECHTSHAUSEN: Klin. Mbl. Augenhk. 130 (1957), 794. — (100) RIEGER, H.: Klin. Mbl. Augenhk. 134 (1959), 862. — (101) RIEGER, H.: Z. Tropenmed. Parasitol. 11 (1960), 298. — (102) RYAN, R. W., W. M. HART, J. J. CULLIGAN, R. D. GUNKE, L. JACOBS, M. K. COOK: Tr. Amer. Acad. Ophth. 58 (1954), 867. — (103) SABIN, A. B.: J. Amer. Med. Ass. 116 (1941), 801. — (104) SABIN, A. B., J. WARREN: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 51 (1942), 19. — (105) SCHELLNER, H., R. VOLLBRECHTSHAUSEN: Monatsh. Tierhk. 8 (1957), 77. — (106) SCHELLNER, H., R. VOLLBRECHTSHAUSEN: Berl. tierärztl. Wschr. 72 (1959), 203. — (107) SCHMIDT, H.: Medizinische 1955, 247. — (108) SCHOEPS, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. 197 (1950), 353. — (109) SCHOLTYSSEK, H.: Klin. Mbl. Augenhk. 122 (1953), 452. — (110) SCHULTZ, W.: Med. Klin. 52 (1957), 1389. — (111) SEXTON, R. C., D. E. EYLES, R. E. DILLMAN: Amer. J. Med. 14 (1953), 366. — (112) SMOLKA, H.: Zbl. Gynäk. 75 (1953), 730. — (113) SPARAPANI, G. C.: Arch. vet. ital. 1 (1950), 508. — (114) SPENCER, W. F.: South Afr. Med. J. 33 (1959), 156. — (115) STEEN, F.: Acta path. microbiol. Scand. 27 (1950), 844. — (116) SUMMERS, W. A.: Amer. J. Trop. Med. 29 (1949), 889. — (117) SUMMERS, W. A.: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2 (1953), 1037. — (118) THALHAMMER, O., in: Human Toxoplasmosis, 191. Munksgaard, Copenhagen 1960. — (119) THALHAMMER, O.: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 177. — (120) THALHAMMER, O., E. SCHNABL, H. MORITSCH: Wien. Z. inn. Med. 32 (1951), 262. — (121) VAN THIEL, P. H.: Acta Leidensia 20 (1950), 144. — (122) VERSÉ, H.: Mschr. Kinderhk. 105 (1957), 201. — (123) VIVELL, O., W. H. BUHN: Ärztl. Forschg. 7 (1953), 326. — (124) VOLLBRECHTSHAUSEN, R.: Z. Tropenmed. Parasitol. 5 (1954), 401. — (125) WEEKERS, R., M. BONNET, DE RUDDER, J. BASSLEER: Arch. Opht. (Paris) 19 (1959), 481. — (126) WEINMAN, D., R. BERNE: J. Amer. Med. Ass. 124 (1944), 6. — (127) WEISSE, R.: Zbl. Gynäk. 80 (1958), 1446. — (128) WERNER, H.: Zbl. Bakt., I. Orig., 180 (1960), 118. — (129) WESTPHAL, A.: Z. Tropenmed. Parasitol. 1 (1950), 526. — (130) WESTPHAL, A.: Z. Tropenmed. Parasitol. 3 (1951), 1. — (131) WESTPHAL, A., W. SCHULTZ: Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 1431. — (132) WETTINGFELD, R. F., J. ROWE, D. E. EYLES: Ann. Int. Med. 44 (1956), 557. — (133) WIEDEMANN, H. R.: Kinderärztl. Praxis 18 (1950), 543. — (134) WILDFÜHR, G.: Dtsch. Gesundheitsw. 11 (1956), 1033. — (135) WINSSER, J.: Erg. Hyg. 27 (1952), 1. — (136) WOLLHEIM, E.: Helv. med. Acta 19 (1952), 327. — (137) WRIGTH, W. H.: Amer. J. Clin. Path. 28 (1957), 1. — (138) ZACH, J.: Klin. Wschr. 34 (1956), 137.

Anschrift des Verfassers: Dozent Dr. H. J. Kabelitz, Medizinische Poliklinik der Universität Erlangen

Lebenslauf

Am 23. 3. 1923 wurde ich in Jena als Tochter des damaligen Privatdozenten Dr. phil. Hans Busch und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Pape, geboren. Am 5. 3. 1940 bestand ich an der Viktoria-Schule in Darmstadt das Abitur. Von 1941 bis 1943 studierte ich in Freiburg/Br. und legte dort das Physikum mit der Note „gut“ ab. Nach vorübergehendem Studium in Jena studierte ich bis Anfang 1945 in Breslau. Die letzten beiden Semester absolvierte ich in Erlangen und bestand hier im Februar 1947 das Mediz. Staatsexamen mit der Note „gut“.

